CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etform SR, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Etform SR, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Etform SR, 1000 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Etform SR, 500 mg
Każda tabletka zawiera 500 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 390 mg metforminy.

Etform SR, 750 mg
Każda tabletka zawiera 750 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 585 mg metforminy.

Etform SR, 1000 mg
Każda tabletka zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Etform SR, 500 mg
Prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obydwu stronach. Przybliżone wymiary: 15 mm x 8,5 mm.

Etform SR, 750 mg
Prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, gładkie po obydwu stronach. Przybliżone wymiary: 19,1 mm x 9,3 mm.

Etform SR, 1000 mg
Prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obydwu stronach. Przybliżone wymiary: 20,4 mm x 9,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą samej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej kontroli glikemii. Etform SR może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.
- Zapobieganie cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.
- U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥90 ml/min)

Stosowanie w monoterapii w cukrzycy typu 2 i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

- Zwykle stosowaną dawką początkową jest jedna tabletka produktu leczniczego Etform SR 500 mg raz na dobę z wieczornym posiłkiem.
- Po upływie 10 do 15 dni należy dostosować dawkę na podstawie wyników pomiarów glikemii. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku przez przewód pokarmowy. Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 2000 mg.
- Dawkę należy zwiększać o kolejne 500 mg co 10-15 dni, do maksymalnej dawki 2000 mg raz na dobę z wieczornym posiłkiem. Jeśli nadal nie uzyskano prawidłowej kontroli glikemii, pacjentom można zmienić leczenie na standardową metforminę (w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu) do maksymalnej dawki 3000 mg na dobę.
- U pacjentów leczonych uprzednio metforminą w tabletkach dawka początkowa produktu leczniczego Etform SR powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu. U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę nie zaleca się zmiany na produkt Etform SR.
- Jeśli planowana jest zmiana leczenia z innego doustnego leku przeciwcukrzycowego: należy odstawić inny lek i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Etform SR we wskazanej powyżej dawce.
- Produkty lecznicze Etform SR 750 mg i Etform SR 1000 mg są odpowiednie dla pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni metforminą w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu).
- Dawka produktów leczniczych Etform SR 750 mg i Etform SR 1000 mg powinna być równoważna dawce dobowej metforminy w tabletkach (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu), do maksymalnej dawki odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem.

Leczenie skojarzone z insuliną
Metformina i insulina mogą być stosowane w terapii skojarzonej w celu uzyskania lepszej kontroli glikemii. Zazwyczaj stosowaną dawką początkową produktu Etform SR jest jedna tabletka o mocy 500 mg na dobę z wieczornym posiłkiem, podczas gdy dawka insuliny jest dostosowywana na podstawie wyników pomiaru glikemii.
W przypadku pacjentów leczonych uprzednio metforminą i insuliną w terapii skojarzonej dawka produktu leczniczego Etform SR 750 mg i Etform SR 1000 mg powinna być równoważna dobowej dawce metforminy w tabletkach do maksymalnej dawki odpowiednio 1500 mg lub 2000 mg, podawanej z wieczornym posiłkiem, podczas gdy dawka insuliny jest dostosowywana na podstawie pomiarów glikemii.

Osoby w podeszłym wieku
Ze względu na możliwość zaburzeń czynności nerek u osób w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy ustalić w oparciu o czynność nerek. Konieczna jest regularna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Nie ustalono korzyści w postaci redukcji ryzyka lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkt 5.1), dlatego nie zaleca się rozpoczyniania leczenia metforminą u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
Wartość GFR należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego zawierającego metforminę, a następnie przynajmniej raz w roku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek i u osób w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

GFR ml/min	Całkowita maksymalna dawka dobowa	Dodatkowe uwagi
60-89	2000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.
45-59	2000 mg	Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
30-44	1000 mg	
<30	-	Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież
Ze względu na brak dostępnych danych, produkt leczniczy Etform SR nie powinien być stosowany u dzieci.

Stosowanie w monoterapii (stan przedcukrzycowy)
Zwykle stosowana dawka wynosi 1000 mg do 1500 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę z wieczornym posiłkiem. Lekarz oceni potrzebę kontynuacji leczenia w oparciu o regularne pomiary glikemii i ocenę czynników ryzyka.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć. Należy je przyjmować w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR <30 ml/min).
- Ostre stany, które mogą wpływać na czynność nerek, takie jak:
  - odwodnienie
  - ciężkie zakażenie
  - wstrząs
- Choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak:
  - niewyrównana niewydolność serca,
  - niewydolność oddechowa,
  - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
  - wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa
Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w nagłym pogorszeniu czynności nerek, w chorobach układu krążeniowo-oddechowego lub posocznicy. W przypadku nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W razie odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo zaprzestać stosowania metforminy i zalecane jest skontaktowanie się z lekarzem.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, leki moczopędne i NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i zwrócić się o natychmiastową pomoc medyczną. Odychlenia od wyników badań laboratoryjnych obejmują obniżenie pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (>5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzewanymi chorobami mitochondrialnymi
U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes)* oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczona w sposób matczyny (MIDD, ang. *maternal inherited diabetes and deafness*), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.
Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Czynność nerek
Wartość GFR należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia i po jego rozpoczęciu w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min oraz należy tymczasowo zaprzestać jej stosowania w obecności czynników, które wpływają na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność serca
U pacjentów z niewydolnością serca występuje zwiększone ryzyko niedotlenienia i niewydolności nerek. Metformina może być stosowana u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca, jeśli regularnie kontroluje się czynność serca i nerek. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku
Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności terapeutycznej w redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 lub opóźnienia jej wystąpienia u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się stosowania metforminy u tych pacjentów.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod
Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabiegi chirurgiczne
Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Inne środki ostrożności
Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę niskoenergetyczną.

Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne w celu kontroli cukrzycy.
Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B12 wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasem trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B_{12}. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B_{12} (np. w przypadku niedokrwistości lub neuropatii) należy monitorować stężenie witaminy B_{12} w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B_{12} może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B_{12}. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B_{12} zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Sama metformina nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność gdy jest stosowana w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika lub meglitynidami).
Otoczki tabletek mogą być widoczne w kale. Należy poinformować o tym pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Alkohol
Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, zwłaszcza w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod
Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie wolno wznawiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania
Pewne produkty lecznicze mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2), inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensine converting enzyme*, ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, zwłaszcza pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne kontrolowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze, które wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną (np. glikokortykosteroidy [podawane ogólnie i miejscowo] i sympatykomimetyki)
Może być konieczne częstsze kontrolowanie glikemii, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności należy dostosować dawkę metforminy podczas jednoczesnego stosowania z tymi produktami leczniczymi i po ich odstawieniu.

Transportery kationu organicznego (ang. organic cation transporters, OCT)
Metformina jest substratem dla obu białek transportujących: OCT1 i OCT2.
Jednoczesne stosowanie metforminy z:
- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszyć skuteczność metforminy;
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może zwiększyć wchłanianie metforminy z przewodu pokarmowego i skuteczność metforminy;
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może spowodować zmniejszenie wydalania nerkowego metforminy i tym samym prowadzić zwiększenia stężenia metforminy w osoczu;

- inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może zmienić skuteczność i wydalanie przez nerki metforminy.

Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z metforminą zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż możliwe jest zwiększenie stężenia metforminy w osoczu. W razie konieczności można rozważyć modyfikację dawki metforminy, gdyż inhibitory/induktory OCT mogą zmienić jej skuteczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Niekontrolowana hiperglikemia w fazie okołokoncepcyjnej i w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, utraty ciąży, nadciśnienia wywołanego ciążą, stanu przedrzucawkowego i umieralności okołoporodowej.

Istotne jest, utrzymywanie stężenia glukozy we krwi na poziomie jak najbardziej zbliżonym do normalnego przez cały okres ciąży, aby zmniejszyć ryzyko niekorzystnych skutków hiperglikemii dla matki i jej dziecka.

Metformina przenika przez łożysko w stężeniach, które mogą być tak wysokie, jak stężenia u matki.

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 ujawnionych przypadków) z badania kohortowego opartego na rejestrze i opublikowanych danych (metaanalizy, badania kliniczne i rejestry) nie wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych ani toksyczności dla płodu i (lub) noworodka po ekspozycji na metforminę w fazie okołokoncepcyjnej i (lub) w czasie ciąży.

Istnieją ograniczone i niejednoznaczne dowody wpływu metforminy na długoterminowe wyniki dotyczące masy ciała dzieci narażonych w okresie życia płodowego. Wydaje się, że metformina nie wpływa na rozwój motoryczny i społeczny u dzieci w wieku do 4 lat, które były narażone na metforminę w okresie ciąży, chociaż dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Jeśli jest to klinicznie konieczne, stosowanie metforminy można rozważyć w okresie ciąży i w fazie okołokoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny.

U pacjentek, które planują ciążę, jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby zaburzeń kontroli glikemii ani cukrzycy nie leczyć metforminą. W cukrzycy zaleca się stosowanie insuliny w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi najbliżej wartości prawidłowych, jak to możliwe, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

Karmienie piersią
Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie obserwowano działań niepożądanych u noworodków i niemowląt karmionych piersią. Jednak ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka działań niepożądanych u dziecka.

Płodność
Nie stwierdzono wpływu na płodność samców lub samic szczurów metforminy podawanej w dawkach nawet 600 mg/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, porównując dawki w przeliczeniu na powierzchnię ciała

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, dlatego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy jednak zwrócić uwagę pacjentów na ryzyko hipoglikemii podczas stosowania metforminy z innymi lekami

przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną lub meglitynidami).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych metforminą o przedłużonym uwalnianiu były podobne pod względem charakteru i nasilenia do tych, które zgłaszano u pacjentów leczonych metforminą o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, w większości przypadków ustępujące samoistnie. Aby zapobiec ich wystąpieniu, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

Podczas leczenia produktem leczniczym Etform SR mogą występować następujące działania niepożądane.

Ich częstość określa się następująco: bardzo często: ≥1/10; często: ≥1/100, <1/10; niezbyt często: ≥1/1000, <1/100; rzadko: ≥1/10 000, <1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Często
Zmniejszenie stężenia/niedobór witaminy B12 (patrz punkt 4.4).
Bardzo rzadko:
- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:
Często:
- Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit:
Bardzo często:
- Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Działania te występują zwykle na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję produktu przez przewód pokarmowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Bardzo rzadko:
- Pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, przemijających po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Bardzo rzadko:
- Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przyjęciu metforminy chlorowodorku w dawkach do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, choć w tych przypadkach wystąpiła kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może wywołać kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i musi być leczona w szpitalu. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insulin. Biguanidy.
Kod ATC: A10BA02

Mechanizm działania
Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu przeciwhiperglikemicznym, który zmniejsza hiperglikemię zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii. Metformina zmniejsza podstawową hiperinsulinemię, a w leczeniu skojarzonym z insuliną zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę.

Metformina wywiera swoje działanie przeciwhiperglikemiczne poprzez wiele mechanizmów:
- metformina zmniejsza wytwarzania glukozy w wątrobie
- metformina ułatwia obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy, częściowo poprzez zwiększenie działania insuliny
- metformina zmienia obrót glukozy w jelitach: wychwyt z krążenia jest zwiększony, a wchłanianie z pożywienia jest zmniejszone. Dodatkowe mechanizmy wiązane z działaniem w jelitach obejmują zwiększenie uwalniania glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) i zmniejszenie resorpcji kwasów żółciowych. Metformina zmienia mikrobiom jelitowy.

Metformina może poprawić profil lipidowy u osób z hiperlipidemią.

W badaniach klinicznych stosowanie metforminy wiązało się ze stabilną masą ciała lub niewielką utratą masy ciała.

Metformina jest aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej AMP (ang. *adenosine monophosphate-protein-kinase,* AMPK) i zwiększa zdolność transportową wszystkich typów błonowych transporterów glukozy (ang. *glucose transporter*, GLUT).

Skuteczność kliniczna

Zmniejszenie ryzyka lub opóźnienie wystąpienia cukrzycy typu 2
Diabetes Prevention Program (DPP) było wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność interwencji w postaci intensywnej modyfikacji stylu życia lub stosowania metforminy w celu zapobiegania lub opóźnienia rozwoju cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 25 lat, BMI ≥24 kg/m^2 (≥22 kg/m^2 u Amerykanów azjatyckiego pochodzenia) i zaburzenia tolerancji glukozy ze stężeniem glukozy na czczo 95 mg/dl – 125 mg/dl (lub ≤125 mg/dl w przypadku Indian amerykańskich). Pacjenci byli leczeni interwencją w postaci intensywnej modyfikacji stylu życia, metforminą 2 x 850 mg ze standardową modyfikacją stylu życia lub placebo ze standardową modyfikacją stylu życia. Średnie wartości wyjściowe uczestników badania DPP (n=3234 przez 2,8 lat) wynosiły: wiek 50,6±10,7 lat, stężenie glukozy w osoczu na czczo 106,5±8,3 mg/dl, stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą 164,6±17,0 mg/dl i BMI 34,0±6,7 kg/m^2. Intensywna modyfikacja stylu życia oraz

metformina istotnie zmniejszały ryzyko rozwoju jawnej cukrzycy w porównaniu do placebo, odpowiednio o 58% (95% CI 48-66%) i 31% (95% CI 17-43%).
Korzyści z interwencji dotyczącej modyfikacji stylu życia względem stosowania metforminy były większe u pacjentów w podeszłym wieku. Największe korzyści ze stosowania metforminy odnieśli pacjenci w wieku poniżej 45 lat, z BMI równym 35 kg/m^2 lub większym, stężeniem HbA_{1C} równym 6,0% lub większym lub z cukrzycą ciężarnych w wywiadzie.
Aby zapobiec jednemu przypadkowi jawnej cukrzycy w ciągu trzech lat w całej populacji DPP, w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia musiało uczestniczyć 6,9 pacjentów, a w grupie leczonej metforminą 13,9 pacjentów. Moment osiągnięcia skumulowanej częstości występowania cukrzycy równej 50% był opóźniony o około 3 lata w grupie leczonej metforminą w porównaniu do placebo.

Badanie Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) jest długoterminowym badaniem będącym kontynuacją badania DPP, obejmującym ponad 87% pierwotnej populacji badania DPP w celu długoterminowej obserwacji. Wśród uczestników DPPOS (n=2776) skumulowana częstość występowania cukrzycy po 15 latach wynosi 62% w grupie placebo, 56% w grupie leczonej metforminą i 55% w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia. Współczynnik występowania cukrzycy wyniósł 7,0, 5,7 i 5,2 przypadki na 100 osobo-lat odpowiednio w grupie placebo, grupie leczonej metforminą i grupie intensywnej modyfikacji stylu życia. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy wyniosło 18% [współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) 0,82, 95% CI 0,72-0,93; p=0,001) w grupie leczonej metforminą i 27% (HR 0,73, 95% CI 0,65-0,83, p<0,0001) w grupie intensywnej modyfikacji stylu życia, w porównaniu do placebo. Dla złożonego punku końcowego związanego z krążeniem mikronaczyniowym, obejmującego nefropatię, retinopatię i neuropatię, wyniki nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, jednak wśród uczestników, u których nie rozwinęła się cukrzyca podczas badania DPP/DPPOS, częstość występowania złożonego punktu końcowego związanego z krążeniem mikronaczyniowym była o 28% niższa w porównaniu do tych pacjentów, u których rozwinęła się cukrzyca (współczynnik ryzyka 0,72, 95% CI 0,63-0,83, p<0,0001). Nie są dostępne prospektywne dane porównawcze dla metforminy, dotyczące wyników związanych z krążeniem makronaczyniowym u pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy i (lub) nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo i (lub) zwiększonym stężeniem HbA_{1C}.

Opublikowane czynniki ryzyka cukrzycy typu 2 obejmują: pochodzenie etniczne azjatyckie lub rasy czarnej, wiek powyżej 40 lat, dyslipidemia, nadciśnienie, otyłość lub nadwaga, wiek, cukrzyca u krewnych pierwszego stopnia w wywiadzie, cukrzyca ciążowa w wywiadzie i zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome,* PCOS).

Należy wziąć pod uwagę aktualne narodowe wytyczne dotyczące definicji stanu przedcukrzycowego. Należy zidentyfikować pacjentów z wysokim ryzykiem przez zwalidowane narzędzia oceny ryzyka.

Leczenie cukrzycy typu 2
Randomizowane badanie prospektywne UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazało długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Analiza wyników u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań cukrzycy w grupie otrzymującej metforminę (29,8 zdarzenia/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjentolat), p=0,0023 i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonylomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjentolat), p=0,0034;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu spowodowanego cukrzycą: 7,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 12,7 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie leczonej samą dietą, p=0,017;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych: 13,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (20,6 zdarzenia/1000 pacjentolat), p=0,011 i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonylomocznika i grupy *otrzymującej* insulinę w monoterapii

(18,9 zdarzenia/1000 pacjentolat), p=0,021;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: 11 zdarzeń/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 18 zdarzeń/1000 pacjentolat (p=0,01) w grupie leczonej samą dietą.

Nie wykazano korzyści ze stosowania metforminy jako leku drugiego rzutu w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika.

U wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1 stosowano metforminę w skojarzeniu z insuliną, ale korzyści wynikające z tego skojarzenia nie zostały formalnie ustalone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym tabletki o przedłużonym uwalnianiu wchłanianie metforminy jest znacząco opóźnione w porównaniu do tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, z t_{max} po 7 godzinach (t_{max} dla tabletki o natychmmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).
W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, C_{max} i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki. Po pojedynczym podaniu doustnym 2000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu AUC jest podobne do obserwowanego po podaniu 1000 mg metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Wewnątrzosobnicza zmienność C_{max} i AUC metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna z obserwowaną w przypadku metforminy w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

AUC zwiększa się o 30% w przypadku podania tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo (zarówno C_{max}, jak i t_{max} nie są zmienione).

Średnie wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu prawie nie ulega zmianie w zależności od składu posiłku.

Po wielokrotnym podaniu do 2000 mg metforminy w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu nie obserwuje się akumulacji.

Po pojedynczym podaniu 1500 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 750 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1193 ng/ml jest osiągane w medianie czasu 5 godzin i w przedziale od 4 do 12 godzin.
Wykazano, że metformina w postaci tabletek o przedłużpnym uwalnianiu o mocy 750 mg jest biorównoważana z metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 500 mg w dawce 1500 mg w odniesieniu do C_{max} i AUC u zdrowych pacjentów na czczo i po posiłku.
Po doustnym pojedynczym podaniu jednej tabletki metforminy o przedłużonym uwalnianiu o mocy 1000 mg po posiłku średnie steżenie maksymalne w osoczu wynoszące 1214 ng/ml jest osiągane w medianie czasu 5 godzin (przedział od 4 do 10 godzin).

Wykazano, że metformina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 1000 mg jest biorównoważna z metforminą w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 500 mg w dawce 1000 mg w o odniesieniu do C_{max} i AUC u zdrowych pacjentów na czczo i po posiłku. Po podaniu tabletki o przedużonym uwalnianiu w dawce 1000 mg po posiłku AUC zwiększa się o 77% (C_{max} zwiększa się o 26% i t_{max} jest nieznacznie wydłużone o około 1 godzinę).

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugorzędnym kompartmentem dystrybucji. Średnia wartość objętości dystrybucji Vd mieści się w zakresie od 63 do 276 l.

Metabolizm
Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u ludzi.

Wydalanie
Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Dostępne dane u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek są niewystarczające i niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania ogólnoustrojowej ekspozycji na metforminę w tej grupie pacjentów w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dlatego należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i (lub) tolerancję (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas stearynowy
Szelak
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Makrogol 6000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium

Opakowania zawierają 28, 30, 56, 60, 90, 100 i 120 tabletek w blistrze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykoryzstane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26199, 26200, 26201

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.01.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.09.2026 r.